MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ⓃCITRATE DE FENTANYL INJECTION USP

(50 mcg/mL fentanyl sous forme de citrate de fentanyl)

Analgésique opioïde - Adjuvant pour l'anesthésie

Sandoz Canada Inc.
145 rue Jules-Léger
Boucherville, QC, Canada
J4B 7K8

Date de révision: 29 juillet 2014

Numéro de contrôle de la présentation: 162465

Ⓝ**Citrate de fentanyl injection USP**
(50 mcg/mL fentanyl sous forme de citrate de fentanyl)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Analgésique opioïde - Adjuvant à l'anesthésie

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Bien que chimiquement non lié à la morphine, le fentanyl produit des effets pharmacologiques et un degré d'analgésie similaires à ceux de la morphine. Cependant, sur une base d'activité pondérale, le fentanyl est 50 à 100 fois plus actif que la morphine, mais sa durée d'action est plus courte que celle de la mépéridine ou de la morphine. Une dose parentérale de 100 mcg (2,0 mL) de fentanyl est plus ou moins équivalente sur le plan de l'activité analgésique à 10 mg de morphine ou 75 mg de mépéridine.

Les principales actions de valeur thérapeutique sont l'analgésie et la sédation (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Pharmacologie humaine

Le fentanyl a été présenté comme étant un analgésique opioïde avec un début d'action rapide et une brève durée d'action.

Les altérations de la fréquence respiratoire et de la ventilation alvéolaire associées aux analgésiques opioïdes peuvent durer plus longtemps que l'effet analgésique. La diminution de l'échange pulmonaire augmente à mesure qu'augmente la dose d'opioïde. Les fortes doses peuvent produire une apnée. Le fentanyl semble présenter une activité émétique moins grande que celle d'autres analgésiques opioïdes. Les dosages d'histamine et les tests de papules cutanées chez l'homme, ainsi que les tests *in vivo* chez les chiens indiquent que le fentanyl provoque rarement une libération cliniquement significative d'histamine. Les dosages effectués chez l'homme ne montrent aucune libération cliniquement significative d'histamine à des doses allant jusqu'à 50 mcg/kg (0,05 mg/kg : 1 mL/kg). Le fentanyl préserve la stabilité cardiaque et, à des doses plus élevées, inhibe les changements hormonaux liés au stress.

Le fentanyl peut causer une rigidité musculaire, touchant plus particulièrement les muscles de la respiration. Il peut également provoquer d'autres signes et symptômes caractéristiques d'analgésiques opioïdes, dont l'euphorie, le myosis, la bradycardie et la bronchoconstriction.

Le début d'action du fentanyl est presque immédiat lorsque le médicament est administré **par voie intraveineuse**; il faut, cependant, attendre quelques minutes avant d'observer les effets maximaux d'analgésie et de dépression respiratoire. La durée d'action habituelle de l'effet analgésique est de 30 à 60 minutes après une seule dose IV allant jusqu'à 100 mcg (0,1 mg; 2,0 mL).

Suite à l'administration **intramusculaire**, le début d'action est de 7 à 8 minutes, et la durée d'action

est d’une à deux heures.

Suite à l’administration **épidurale**, le début de l’analgésie survient entre 5 et 10 minutes et la durée d’action est généralement de 2 à 5 heures. L’analgésie peut être maintenue avec l’administration épidurale à demande ou continue.

Comme c’est le cas avec les analgésiques opioïdes à durée d’action plus longue, la durée de la dépression respiratoire produite peut être plus longue que l’effet analgésique. Les observations suivantes ont été faites concernant la réponse respiratoire altérée à la stimulation par CO_2 suite à l’administration de fentanyl à l’homme :

1. La sensibilité diminuée à la stimulation par CO_2 peut persister plus longtemps que la dépression de la fréquence respiratoire. Une sensibilité altérée à la stimulation par CO_2 a été démontrée pendant une période allant jusqu’à 4 heures suite à une seule dose intraveineuse de 600 mcg (0,6 mg; 12 mL) de fentanyl à des volontaires en santé. Le fentanyl ralentit souvent la fréquence respiratoire, la durée et le degré de dépression respiratoire étant liés à la dose.

2. L’effet maximum de dépression respiratoire d’une seule dose intraveineuse de fentanyl est observé 5 à 15 minutes suivant l’injection (voir MISES EN GARDES et PRÉCAUTIONS).

Aux doses cliniques couramment utilisées (moins de 10 mcg/kg), le fentanyl exerce peu d’effet, voire aucun effet sur la fonction myocardique ou hémodynamique, sauf en ce qui concerne la bradycardie vagale.

Les effets de faibles doses de fentanyl (0,07 mcg/mL et 0,36 mcg/mL) sur l’affinité de l’hémoglobine pour l’oxygène ont été étudiés par rapport à ceux d’autres analgésiques. On a signalé que ces doses déplaçaient la courbe de dissociation de l’hémoglobine vers la gauche, mais une dose plus élevée (0,71 mcg/mL) n’a pas modifié cette courbe.

Chez les patients qui doivent avoir un pontage coronarien, le fentanyl à des doses de 37 mcg/kg, suivi de 53 mcg/kg IV, a montré des cas d’hémolyse; cependant, l’importance clinique demeure à définir.

Les effets circulatoires du fentanyl à 5 doses séquentielles de 1 mcg/kg IV ont été étudiés chez des sujets conscients et anesthésiés. Chez les patients conscients, le fentanyl n’a eu aucun effet sur la pression ou la fréquence cardiaque tandis que, chez les patients anesthésiés, une baisse de 20 % de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque a été observée.

Le fentanyl a été utilisé chez 14 nouveau-nés subissant d’importantes interventions chirurgicales; des doses de 10 mcg/kg, 25 mcg/kg ou 50 mcg/kg ont été administrées par voie intraveineuse. Une dépression ventilatoire extrêmement prolongée, 1,5 à 2 fois la valeur adulte normale et des rebondissements temporaires des concentrations plasmatiques ont été observés.

<u>Pharmacocinétique</u>
Chez l'homme, à des doses d'environ 3 à 30 mcg/kg IV, on peut décrire les courbes sériques à l'aide d'un modèle ouvert à trois compartiments.

On a signalé à toutes les doses, que les taux plasmatiques chutaient rapidement à environ 20% de la valeur maximale dans les 5 premières minutes.

La demi-vie d'élimination est approximativement de:
- de 0,73 à 1,63 minute pour la première phase de distribution;
- de 5,1 à 21 minutes pour la deuxième phase;
- de 86,6 à 346,5 minutes pour la troisième phase.

L'excrétion urinaire était très faible au cours des 2 premières heures.

Métabolisme et élimination: La concentration de fentanyl excrété inchangé dans l’urine est habituellement de 8 à 10 % environ. Le foie est l’organe de métabolisation le plus important, tandis que le métabolisme extrahépatique survient uniquement dans une mesure moindre dans les reins.

Les métabolites de fentanyl sont signalés comme étant : acide phénylacétique, norfentanyl (4-N-propionyl-3H-anilino)pipéridine), acide propionique et despropiofentanyl (1-2 (phénéthyl)-4-N-anilinopipéridine).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Citrate de fentanyl injection USP, administré par voie intraveineuse ou intramusculaire, est indiqué dans les cas suivants:

- Comme analgésique de courte durée au cours des étapes de prémédication, d'induction et d'entretien de l'anesthésie, et, au besoin, pendant la période postopératoire immédiate (salle de réveil);

- Comme analgésique opioïde complémentaire dans l'anesthésie générale ou régionale;

- Comme prémédication anesthésique administrée en association avec un neuroleptique tel le dropéridol injectable, pour l'induction de l'anesthésie, et comme appoint thérapeutique dans le maintien de l'anesthésie générale et régionale.

- Comme agent anesthésique associé à l'oxygène chez certains patients à risque élevé, notamment dans les cas de chirurgie à coeur ouvert ou certaines interventions neurologiques ou orthopédiques compliquées.

Citrate de fentanyl injection USP, administré par voie épidurale, est indiqué pour le traitement postopératoire de la douleur suite aux interventions de chirurgie générale et césariennes.

CONTRE-INDICATIONS

Le fentanyl est contre-indiqué chez les sujets présentant une hypersensibilité à ce médicament. Comme avec les autres opioïdes administrés par voie épidurale, on ne doit pas donner de fentanyl en cas de:

- septicémie;
- hémorragie ou choc grave;
- infection localisée au point de ponction choisi;
- anomalies morphologiques de l'hémogramme et/ou un traitement anticoagulant ou autres traitements médicamenteux concomittants ou affections médicales contre-indiquant l'analgésie par voie épidurale.

MISES EN GARDE

Comme pour tout autre dépresseur du SNC, les patients qui ont reçu du fentanyl doivent être surveillés de près. Un antagoniste des opioïdes comme le naloxone et de l'équipement pour réanimation doivent être à la portée de la main pour traiter l'apnée (Voir PRÉCAUTIONS et SURDOSAGE).

L'injection de citrate de fentanyl ne doit être administrée que par des personnes ayant reçu une formation particulière dans l'utilisation d'agents anesthésiques intraveineux et dans la prise en charge des effets respiratoires des opiacés puissants.

Si le fentanyl est administré avec un calmant tel que le dropéridol, l'utilisateur doit apprendre à bien connaître les propriétés particulières de chaque médicament, notamment les durées d'action fort divergentes. En outre, lorsqu'une telle combinaison est utilisée, des liquides et autres contre-mesures de gestion de l'hypotension doivent être disponibles (voir PRÉCAUTIONS).

Comme c'est le cas d'autres puissants opioïdes, l'effet de dépression respiratoire du fentanyl peut persister plus longtemps que les effets analgésiques mesurés. La dose totale de tous les analgésiques opioïdes administrés doit être prise en compte par le médecin avant d'ordonner des analgésiques opioïdes durant le recouvrement de l'anesthésie. Il est recommandé que tout opioïde nécessaire soit utilisé à doses réduites, initialement aussi faibles que le quart au tiers de la dose habituellement recommandée

Le fentanyl peut provoquer une rigidité musculaire, touchant particulièrement les muscles de la respiration. En outre, des mouvements des muscles squelettiques de différents groupes des membres, du cou et de l'œil externe ont été signalés durant l'induction de l'anesthésie à l'aide du fentanyl; ces mouvements signalés ont, à de rares occasions, été suffisamment forts pour présenter des problèmes de prise en charge du patient. L'effet est lié à la rapidité de l'injection et son incidence peut être réduite en ayant recours à une injection intraveineuse lente. Lorsque l'effet survient, il est pris en charge par la respiration assistée ou contrôlée et, au besoin, par un agent d'inhibition neuromusculaire compatible avec l'état du patient.

Dès que l'on administre des doses moyennes ou élevées de fentanyl (supérieures à 10 mcg/kg), il faut avoir des installations adéquates permettant l'observation postopératoire et, au besoin, la ventilation des malades si cela s'avère nécessaire. Il est important que les installations appropriées, ainsi que l'équipement nécessaire soient disponibles pour différents degrés de gravité de la dépression respiratoire.

Le fentanyl peut également provoquer d'autres signes et symptômes caractéristiques des analgésiques opioïdes, y compris l'euphorie, le myosis, la bradycardie et la bronchoconstriction.

Traumatismes crâniens et hypertension intracrânienne
Le fentanyl doit être administré avec prudence chez les malades qui peuvent être particulièrement sujets à la dépression respiratoire, notamment les comateux pouvant présenter un traumatisme crânien, une tumeur au cerveau, d'autres lésions intracrâniennes ou une hypertension intracrânienne. Par ailleurs, le fentanyl peut masquer l'évolution clinique des traumatismes crâniens.

Troubles abdominaux aigus
L'administration d'opioïdes peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique chez les patients souffrant de troubles abdominaux aigus.

Femmes enceintes
On n'a pas encore établi l'innocuité du fentanyl sur le développement foetal. Par conséquent, il ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que si le médecin juge que les bienfaits possibles l'emportent sur les risques éventuels.

PRÉCAUTIONS

Généralités
Les signes vitaux doivent être surveillés régulièrement. Le fentanyl peut entraîner de la bradycardie, qui peut être corrigée par l'atropine; il faut toutefois employer le fentanyl avec prudence chez les patients souffrant de bradyarythmie cardiaque.

Le fentanyl doit être administré avec prudence chez les patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique et rénal en raison de l'importance de ces organes dans le métabolisme et l'excrétion des médicaments.

Pédiatrie
L'innocuité du fentanyl n'a pas été démontrée chez les enfants de moins de 2 ans.

Femmes enceintes
Les données relatives au transfert placentaire et aux effets du fentanyl sur le foetus étant insuffisantes, l'innocuité chez le foetus n'a pas été établie en obstétrique.

Femmes qui allaitent
On ignore si le fentanyl est excrété dans le lait maternel. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on donne du fentanyl à une femme qui allaite.

Patients à risques spéciaux
La dose initiale de fentanyl devrait être réduite adéquatement chez les patients âgés et affaiblis. L'effet de la dose initiale doit entrer en ligne de compte pour déterminer les doses supplémentaires.
On a signalé que l'oxyde nitreux produit une dépression cardio-vasculaire lorsqu'il est administré avec des doses plus fortes de fentanyl.

Maladie pulmonaire obstructive chronique
Le fentanyl doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique, les patients avec réserve respiratoire diminuée et les autres personnes présentant une respiration éventuellement compromise. Chez ces patients, les opioïdes peuvent réduire ultérieurement la pulsion respiratoire et augmenter la résistance dans les voies respiratoires. Pendant l'anesthésie, cet effet peut être géré au moyen de la respiration assistée ou contrôlée. La dépression respiratoire provoquée par les analgésiques opioïdes peut être inversée par des antagonistes d'opioïdes.

Une surveillance appropriée doit être maintenue parce que la durée de la dépression respiratoire des doses de fentanyl utilisées durant l'anesthésie peut être plus longue que la durée de l'action des antagonistes des opioïdes. Veuillez vous reporter aux informations de prescription individuelles (lévallorphan, nalorphine et naloxone) avant d'utiliser des antagonistes des opioïdes.

Anesthésie de conduction
Certaines formes d'anesthésie de conduction, telles que l'anesthésie rachidienne et certains anesthésiques péridurаux peuvent modifier la respiration en bloquant les nerfs intercostaux.

Le fentanyl peut également modifier la respiration par le biais d'autres mécanismes. (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Par conséquent, lorsque le fentanyl est utilisé pour compléter ces formes d'anesthésie, l'anesthésiste doit bien connaître les actions physiologiques concernées, et être disposé à les prendre en charge chez les patients sélectionnés pour ces formes d'anesthésie.

Risque de dépendance
Le fentanyl peut entraîner une pharmacodépendance de type morphinique et peut par conséquent faire l'objet d'un emploi abusif. Son administration répétée peut entraîner la dépendance psychique et physique ainsi que la tolérance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Lorsqu'un neuroleptique tel que le dropéridol est utilisé avec le fentanyl, il se peut que la pression artérielle pulmonaire diminue. Ce fait doit être pris en compte par les personnes qui pratiquent des interventions diagnostiques et chirurgicales lorsque l'interprétation des mesures de

la pression artérielle pulmonaire est susceptible de décider de la prise en charge définitive du patient. Il faut prendre les signes vitaux régulièrement.

Lorsque des doses élevées ou des doses anesthésiques de fentanyl sont utilisées, même des doses relativement faibles de diazépam peuvent causer une dépression cardio-vasculaire.

D'autres dépresseurs du SNC (par ex., les barbituriques, les calmants, les opioïdes et les agents d'anesthésie générale) auront des effets additifs ou de potentialisation avec le fentanyl. Lorsque les patients ont reçu ces médicaments, la dose de fentanyl nécessaire sera inférieure à la dose habituelle. De même, à la suite de l'administration du fentanyl, la dose d'autres dépresseurs du SNC sera réduite.

Une hypotension peut se développer lorsque le fentanyl est utilisé avec un neuroleptique tel que le dropéridol. Dans un tel cas, la possibilité d'hypovolémie doit être prise en compte et gérée à l'aide d'un traitement liquide parentéral approprié. Lorsque les conditions opératoires le permettent, il peut être opportun de repositionner le patient afin d'améliorer le retour veineux au cœur. Le mouvement et le positionnement des patients doivent être effectués soigneusement étant donné la possibilité d'une hypotension orthostatique. Si l'expansion de volume à l'aide de liquides ainsi que d'autres contre-mesures ne corrigent pas l'hypotension, l'administration d'agents presseurs, **autres que l'épinéphrine**, doit être envisagée. Étant donné l'action d'inhibition alpha-adrénergique qu'exerce le dropéridol, l'épinéphrine peut paradoxalement réduire la tension artérielle de patients traités par dropéridol.

Lorsque le fentanyl et le dropéridol sont administrés concurremment, l'EEG servant au monitoring en période postopératoire peut tarder à revenir à la normale.

Une potentialisation grave et imprévisible par les inhibiteurs de la MAO a été signalée sous l'effet des analgésiques opioïdes. Étant donné que l'innocuité du fentanyl à cet égard n'a pas été établie, son administration aux patients qui ont reçu des inhibiteurs de la MAO dans les 14 jours précédents n'est pas recommandée.

Médicaments sérotoninergiques
L'administration concomitante du fentanyl avec un agent sérotoninergique comme un inhibiteur spécifique du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

EFFETS INDÉSIRABLES

Comme pour d'autres analgésiques opioïdes, les réactions graves les plus répandues signalées sous l'effet du fentanyl sont les suivantes : dépression respiratoire, apnée, rigidité musculaire et bradycardie. Si elles demeurent non traitées, il peut s'ensuivre un arrêt respiratoire, une dépression circulatoire ou un arrêt cardiaque.

Un prurit, touchant principalement le visage et la poitrine, est souvent observé suite à

l'administration de fentanyl par voie épidurale. D'autres réactions indésirables observées sont : toux, hypotension, étourdissements, vision trouble, nausée, vomissement, laryngospasme, diaphorèse, démangeaisons, somnolence et rétention urinaire.

Le développement postopératoire occasionnel d'une dépression respiratoire de rebond secondaire a été reporté. Les patients doivent être surveillés quant à cette possibilité et des contre-mesures appropriées doivent être prises au besoin.

Lorsqu'un neuroleptique tel que le dropéridol est utilisé avec le fentanyl, les réactions indésirables suivantes peuvent survenir : frissons ou chair de poule, agitation et épisodes hallucinatoires postopératoires (parfois associés à des périodes transitoires de dépression mentale). Des symptômes extrapyramidaux (dystonie, akathisie et crise oculogyre) ont été observés pendant une période allant jusqu'à 24 heures après l'intervention. Lorsqu'ils surviennent, les symptômes extrapyramidaux peuvent habituellement être contrôlés par des antiparkinsoniens. Une somnolence postopératoire est aussi signalée souvent suite à l'administration de dropéridol.

Une tension artérielle élevée, avec ou sans hypertension préexistante, a été signalée suite à l'administration de fentanyl en combinaison avec le dropéridol. Cet effet pourrait être attribuable à des modifications inexpliquées de l'activité sympathique après de fortes doses. Cependant, cet effet est aussi attribué fréquemment à la stimulation anesthésique et chirurgicale lors d'une anesthésie légère.

En dépit de rapports d'induction de crises épileptiques par l'administration intraveineuse de fentanyl à des doses de 100 mcg, il n'y a aucune documentation électroencéphalographique à cet effet. Certains auteurs suggèrent que la rigidité est une explication plus probable des mouvements myocloniques car aucun des patients n'a présenté quelque trouble neurologique que ce soit après leurs convulsions signalées.

Les rapports post-commercialisation décrivent des patients qui présentent des symptômes évocateurs ou diagnostiques du syndrome sérotoninergique à la suite de l'utilisation simultanée du fentanyl avec un médicament sérotoninergique tel qu'un inhibiteur spécifique du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

Symptômes: Le surdosage au fentanyl se manifeste par une prolongation de ses actions pharmacologiques.

Traitement: En présence d'hypoventilation ou d'apnée, de l'oxygène doit être administré et la respiration doit être assistée ou contrôlée, le cas échéant. Il faut garder les voies respiratoires dégagées; une sonde oropharyngée ou endotrachéale peut être indiquée. Si la dépression

respiratoire est accompagnée d'une rigidité musculaire, un inhibiteur neuromusculaire administré par voie intraveineuse pourrait être nécessaire pour faciliter la ventilation assistée ou contrôlée. Le patient doit être observé soigneusement pendant 24 heures; la chaleur corporelle et un apport adéquat de liquide doivent être maintenus. Si une hypotension survient et qu'elle est grave ou qu'elle persiste, il faut envisager une éventuelle hypovolémie et prendre celle-ci en charge à l'aide d'un traitement liquide parentéral approprié. Un antagoniste opioïde spécifique tel que la nalorphine, le levallorphan ou la naloxone devrait être disponible comme indiqué pour gérer la dépression respiratoire. Ceci n'empêche pas l'utilisation de contre-mesures plus immédiates. La durée de la dépression respiratoire suite à une surdose de fentanyl peut être plus longue que la durée d'action de l'antagoniste opioïde. Prière de se reporter à la notice des antagonistes opioïdes individuels pour de plus amples renseignements sur leur usage.

On ignore si le fentanyl est dialysable.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Citrate de fentanyl injection USP peut être administré par injection intramusculaire, intraveineuse ou épidurale.

La posologie doit être personnalisée. Certains des facteurs à prendre en compte dans la détermination de la dose sont : l'âge, le poids corporel, l'état physique, la condition pathologique sous-jacente, l'utilisation d'autres médicaments et l'intervention chirurgicale concernée. Il faut prendre les signes vitaux régulièrement.

Posologie Adulte

Prémédication

En tant que prémédication (à modifier de façon appropriée pour les personnes âgées, les personnes affaiblies et celles ayant reçu d'autres agents dépresseurs), on peut administrer de 0,7 à 1,4 mcg/kg (0,014 à 0,028 mL/kg) par voie intramusculaire 30 à 60 minutes avant l'intervention chirurgicale.

Médicament d'appoint pour l'anesthésie générale
Voir Tableau posologique (Tableau 1).

Médicament d'appoint pour l'anesthésie régionale

Avec une anesthésie régionale, on peut administrer 0,7 à 1,4 mcg/kg (0,014 à 0,028 mL/kg) par voie intramusculaire ou lentement par voie intraveineuse, au cours d'une à deux minutes, lorsqu'une analgésie supplémentaire est requise.

Comme anesthésique général

Dans les cas où il est particulièrement important d'atténuer les réactions au stress chirurgical, on peut administrer le fentanyl à raison de 50 à 100 mcg/kg (1 à 2 mL/kg) avec de l'oxygène et un myorelaxant, de manière à produire l'anesthésie sans recourir à des agents anesthésiques additionnels.

Dans certains cas, il faudra des doses allant jusqu'à 150 mcg/kg (3 mL/kg) pour produire l'anesthésie.

Tableau 1 - Posologique: Médicament d'appoint pour l'anesthésie générale		
Faible Dose	**Dose Moyenne**	**Dose élevée**
(Interventions chirurgicales mineures) **2 mcg/kg (0,002 mg/kg; 0,04 mL/kg) Citrate de fentanyl injection USP.** Le fentanyl à faible dose est indiqué le plus souvent, pour les interventions simples mais douloureuses. Outre l'analgésie produite durant l'intervention, le fentanyl peut apporter un certain soulagement de la douleur en période postopératoire immédiate	(Interventions chirurgicales majeures) **2 à 20 mcg/kg (0,002 à 0,02 mg/kg ; 0,04 à 0,4 mL/kg) Citrate de fentanyl injection USP.** Une dose plus forte est indiquée dans les cas de chirurgie plus lourde. À cette dose, en plus d'une analgésie suffisante, on peut s'attendre et, dans une certaine mesure, à une abolition de la réaction au stress. Cependant, la dépression respiratoire commandera la ventilation artificielle durant l'anesthésie et une surveillance étroite de la ventilation en période postopératoire est essentielle.	(Chirurgie à cœur ouvert et certaines interventions compliquées et prolongées) **20 à 50 mcg/kg (0,02 à 0,05 mg/kg ; 0,4 à 1 mL/kg) Citrate de fentanyl injection USP.** Dans les cas d'interventions à coeur ouvert ou certaines interventions plus compliquées de neurochirurgie ou de chirurgie orthopédique, quand l'intervention est longue, si l'anesthésiste juge que la réaction au stress chirurgical risque de nuire au bien-être du patient, on choisira l'administration de doses 20 à 50 mcg/kg (0,02 -0,05 mg/kg, 0,4 à 1 mL/kg) de Citrate de fentanyl injection USP qui, associé à l'administration de protoxyde d'azote/oxygène, a atténué la réaction au stress. Cette réaction se caractérise par une augmentation des taux d'hormone de croissance, de catécholamine, d'ADH et de prolactine en circulation. L'administration de doses de cet ordre durant la chirurgie a dicté le recours à la ventilation postopératoire et une surveillance étroite en raison du risque de dépression respiratoire prolongée en période postopératoire. Cette technique vise principalement à produire une anesthésie "sans stress".
Des doses supplémentaires de fentanyl sont rarement nécessaires en petite chirurgie.	**Dose d'entretien** **10-25 mcg (0,01à 0,025 mg; 0,2 à 0,5 mL) Citrate de fentanyl injection USP** peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire lorsque des mouvements ou des variations des signes vitaux traduisent un stress chirurgical ou l'allégement de l'anesthésie.	**Dose d'entretien** **(entre 25 mcg [0,025 mg; 0,5 mL] et une demie de la dose d'attaque initiale) Citrate de fentanyl injection USP** sera dicté par l'apparition de modifications des signes vitaux traduisant un stress chirurgical et l'allégement de l'anesthésie. La dose additionnelle devra être adaptée à chaque cas, particulièrement lorsque l'intervention doit se terminer sous peu.

Le fentanyl a été utilisé pour la chirurgie à cœur ouvert et certaines autres interventions chirurgicales majeures chez les patients pour qui la protection du myocarde contre une demande excessive en oxygène est indiquée, et pour certaines interventions neurologiques et orthopédiques compliquées**.**

Douleur postopératoire
Pour la maîtrise de la douleur postopératoire suite aux interventions chirurgicales générales et les césariennes, fentanyl peut être administré par voie épidurale à une dose de 100 mcg (0,1 mg ; 2 mL). Les 2 mL de fentanyl doivent être diluées avec 8 mL de chlorure de sodium à 0,9% donnant une concentration finale de 10 mcg/mL. Si besoin, des bolus supplémentaires de 100 mcg peuvent être administrés sur demande ou par perfusion continue avec un débit de 1 mcg/kg/h. **ATTENTION: De tels mélanges doivent être utilisés en 24 heures à cause des risques de contamination microbienne durant la préparation.**

Il est essentiel de disposer de personnel qualifié ainsi que d'équipements adaptés à la maîtrise de la détresse respiratoire.

Posologie pédiatrique
Pour l'induction et l'entretien chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, une dose réduite aussi faible que 2 à 3 mcg/kg (0,04 à 0,06 mL/kg) de poids corporel est recommandée.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière. Protéger du gel. Jeter toute portion inutilisée.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Citrate de fentanyl injection USP peut être dilué avec du Chlorure de Sodium Injection USP 0,9%. Les mélanges doivent être utilisés en dedans de 24 heures.

Comme c'est le cas avec tous les médicaments à administration parentérale, les préparations, pour injection intraveineuse doivent, avant d'être administrées, faire l'objet d'une inspection visuelle pour leur limpidité, afin de détecter la présence de particules, un changement de coloration, un précipité et une fuite éventuelle, chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Les solutions injectables troubles ou présentant des particules, un précipité, une décoloration ou une fuite ne doivent pas être administrées. Jeter toute portion inutilisée.

Mode d'emploi du format de pharmacie
Le format pharmacie est exclusivement réservé aux hôpitaux avec un programme de préparation de solution pour administration intraveineuse reconnu. Le format de pharmacie ne doit pas être percé qu'une seule fois pour extraire des doses multiples à administrer par voie intraveineuse seulement. L'utilisation du format de pharmacie doit être complétée aussitôt que possible après la première percée.

Le citrate de fentanyl est décrit comme étant physiquement incompatible avec le pentobarbital sodique, le methohexital sodique et le thiopental sodique.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Citrate de fentanyl injection USP est une solution aqueuse stérile, sans agent de conservation. Chaque mL de solution contient: fentanyl 50 mcg (sous forme de citrate), acide citrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH et eau pour injection.

Citrate de fentanyl injection USP est disponible en ampoules de 2 mL, boîtes de 10.

Citrate de fentanyl injection USP est aussi disponible en fioles à usage unique de 5 mL et 10 mL, boîtes de 10, en fioles à usage unique de 20 mL, boîtes de 5, et en format pharmacie de 50 mL, boîtes de 1.

BOUCHON SANS LATEX - Le bouchon ne contient pas de caoutchouc sec et naturel.

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Groupe chimique: Le citrate de fentanyl est un analgésique opioïde dérivé de l'anilinopipéridine.

Nom propre: Citrate de fentanyl

Nom chimique: Propanamide, *N*-phényl-*N*-[1-(2-phényléthyl)-4-pipéridinyl]-,2-hydroxy -1,2,3-propanetricarboxylate (1:1).

Formule développée:

Formule moléculaire: $C_{22}H_{28}N_{2}0 \cdot C_{6}H_{8}0_{7}$

Masse moléculaire: 528,60

Masse moléculaire de la base libre: 336,5

Description: Le citrate de fentanyl est une poudre cristalline blanche à jaune pâle. Il est partiellement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol et légèrement soluble dans l'éthanol, le chloroforme et l'éther.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

<u>Pharmacologie animale</u>

Souris

Le fentanyl s'est révélé efficace dans un test modifié de Haffner consistant à pincer la queue des souris pour déceler une activité analgésique. La DE_{50} du fentanyl serait de 0,8 mg/kg SC et celle de la morphine, de 15 mg/kg SC. L'effet analgésique du fentanyl a commencé à se manifester au bout de 4 minutes et sa durée d'action a été de 30 minutes.

Chez la souris, le fentanyl a provoqué une augmentation de l'activité motrice spontanée, le phénomène de Straub (catatonus de la queue), une augmentation du tonus musculaire, une dépression respiratoire et des convulsions.

Le fentanyl a entraîné de la constipation chez la souris. On a constaté un effet constipant plus grand avec l'administration de doses équianalgésiques de morphine.

Rats
Le fentanyl a fait preuve de son activité dans le test du retrait de la queue chez le rat, mesurant le temps qui s'écoule avant qu'un rat retire sa queue d'un bain d'eau chauffé à 55 °C. On a constaté que le fentanyl était 269 fois plus puissant que la morphine à la suite d'une administration sous-cutanée et que son début d'action était plus rapide que celui de la morphine et sa durée d'action plus courte.

On a rapporté que le fentanyl, administré à doses élevées (de 25 à 400 mcg/kg), modifiait la circulation cérébrale et le métabolisme du rat. Environ 25% des rats ayant reçu 200 ou 400 mcg/kg ont eu des convulsions.

Lapins
L'effet analgésique du fentanyl a été mis en évidence chez le lapin par l'incapacité de produire la désynchronisation de l'EEG à la suite de l'application d'un stimulus douloureux sur le nerf trijumeau. L'augmentation des potentiels corticaux observés après l'administration de fentanyl a démontré la dépression du système activateur cortical.

Chats
Le fentanyl, comme les autres analgésiques opioïdes puissants, produit une hypertonie des muscles squelettiques. Cet effet peut être neutralisé par la succinylcholine.

À des doses de 10, 20, 40, 80 et 160 mcg/kg, le fentanyl s'est avéré n'exercer aucun effet sur la transmission neuromusculaire chez les chats anesthésiés.

Chez le chat anesthésié, le fentanyl a produit un effet central sympatho-inhibiteur, le principal lieu d'action étant le bulbe rachidien.

Chiens
Chez le chien, le fentanyl a provoqué une diminution de l'activité motrice, l'ataxie, une diminution de la réactivité aux stimuli auditifs et douloureux, une dépression respiratoire, la salivation et la défécation. La nalorphine, à une dose de 1 mg/kg IV, a immédiatement annulé la dépression centrale induite par le fentanyl, démontrant ainsi que le mécanisme d'action de ce dernier est semblable à celui des opioïdes.

Le fentanyl a été administré à des chiens anesthésiés selon une posologie croissante de 2,5 à 160 mcg/kg IV. Ces doses n'ont provoqué aucun changement de la pression ventriculaire gauche. Des doses allant jusqu'à 30 mcg/kg ont augmenté la dP/dt maximale du ventricule gauche, la fréquence cardiaque et la postcharge cardiaque. Des doses plus élevées ont diminué l'index pression-temps et la consommation d'oxygène du myocarde d'approximativement 30%. Des doses

plus élevées de fentanyl, administrées rapidement, ont produit une chute de la pression artérielle périphérique moyenne.

D'autres études effectuées chez le chien anesthésié démontrent que le fentanyl à 25 mcg/kg IV diminue la production de lactate dans le ventricule ischémique. Cette diminution de la production de lactate par le myocarde prouve que le fentanyl diminue les besoins en oxygène du myocarde.

La dynamique cardiovasculaire n'est pas altérée chez le chien anesthésié recevant des doses élevées de fentanyl ou de fentanyl associé à du protoxyde d'azote.

Dans une expérience réalisée avec des fibres de Purkinje et des fibres musculaires du ventricule isolées chez le chien, le fentanyl n'a eu aucun effet sur le potentiel transmembranaire cardiaque.

Lorsque le fentanyl a été administré, à une dose de 50 mcg/kg IV, à des chiens anesthésiés souffrant d'occlusion expérimentale d'une artère coronaire, la fréquence et le débit cardiaques de même que la dP/dt maximale du ventricule gauche ont diminué de façon marquée. Ces effets ont été annulés par l'administration d'atropine. Le fentanyl s'est montré efficace pour prévenir la fibrillation ventriculaire chez ces animaux.

Des injections intra-artérielles de fentanyl à des chiens anesthésiés, à des doses de 10 et 50 mcg, n'ont causé aucun changement dans le débit sanguin fémoral. L'injection intra-artérielle de 200 mcg de fentanyl a provoqué une diminution de la résistance vasculaire, démontrant ainsi qu'à des doses plus élevées, ce composé a un effet vasodilatateur.

Chez les chiens anesthésiés, le fentanyl a abaissé de façon significative la pression artérielle pulmonaire aussi bien que la pression de poussée artérielle pulmonaire, mais a provoqué peu de changement dans la résistance vasculaire et la compliance pulmonaires. Cette réduction de la pression artérielle pulmonaire est causée par une diminution du débit sanguin pulmonaire résultant d'une baisse du débit cardiaque et de la pression artérielle moyenne.

On a administré le fentanyl à une dose de 100 mcg/kg à des chiens, après l'occlusion d'une artère coronaire; ni le débit sanguin myocardique régional, ni la taille de l'infarctus du myocarde n'ont été modifiés.

On a rapporté que le fentanyl, administré à des chiens anesthésiés à une dose de 50 mcg/kg, produisait une constriction du territoire vasculaire rénal.

L'interaction du fentanyl avec le diazépam et le pancuronium a été étudiée chez le chien anesthésié. Le fentanyl administré seul à une dose de 500 mcg/kg IV a diminué la fréquence et le débit cardiaques ainsi que la pression artérielle chez cet animal. L'administration de diazépam à une dose de 0,5 mg/kg IV après le fentanyl a contrecarré en partie la diminution de la fréquence et du débit cardiaques. L'administration ultérieure de pancuronium a complètement annulé la diminution de la fréquence et du débit cardiaques comme de la pression artérielle. Une diminution du débit cardiaque et de la pression artérielle conduit à une réduction de la pression artérielle et du débit sanguin pulmonaires.

Cobayes
Le fentanyl exerce un effet spasmogène sur le sphincter d'Oddi chez le cobaye.

TOXICOLOGIE

Le fentanyl a été administré par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée chez la souris, le chien, le rat et le chat.

Les animaux de laboratoire tolèrent des doses relativement élevées de fentanyl comparativement à la dose recommandée chez l'homme.

Toxicité aiguë

Tableau 2
Toxicité aiguë du fentanyl

Espèce	Voie d'administration	DL_{50} (mg/kg)
Souris	IV SC	11,2 (7,4 - 16,8) 62,0 (27,0 - 142,0)
Rat	IV SC Oral	6,0 (4,6 - 7,7) 12,0 (7,9 - 19,6) 18,0 (9,4 - 32,4)

Souris
Après l'administration sous-cutanée de citrate de fentanyl à des doses de 1 à 300 mg/kg, les effets suivants ont été notés: augmentation de l'activité motrice spontanée, mouvements circulaires, réactivité accrue aux stimuli tactiles, phénomène de Straub, mydriase, hypertonie, dépression respiratoire, convulsions, puis décès.

Ces effets ont commencé à se manifester moins d'une à deux minutes après l'administration de doses de citrate de fentanyl de l'ordre de 1 mg/kg. Les effets ont persisté approximativement une heure à ces doses, et de 4 à 6 heures à doses élevées.

Dans la gamme des doses létales, on a rapporté un blêmissement de la cornée et une dépression initiale suivie de stimulation. On a observé des décès à des doses de 3 à 4 mg/kg, doses qui correspondent approximativement au quinzième de la DL_{50} calculée. Une courbe biphasique de mortalité en fonction de la dose a été observée à la suite de l'administration intraveineuse de citrate de fentanyl.

Rats
On a donné par voie IV des doses de 25 à 400 mcg/kg de citrate de fentanyl en bolus à des rats. Une proportion de 25% des rats ayant reçu la posologie la plus élevée ont manifesté des transformations caractéristiques d'une activité épileptique. Ces convulsions peuvent être maîtrisées par la naloxone.

Chiens
L'administration intraveineuse répétée de citrate de fentanyl à des doses de 10, 20 et 40 mcg/kg

espacées de 15 à 30 minutes, a produit une réduction de la ventilation-minute. Une dépression maximale a été observée moins d'une minute après l'administration, et le rétablissement s'est produit dans un délai de 5 minutes.

L'administration intramusculaire de citrate de fentanyl à différentes doses, soit 12,5, 25, 50, 100, 200 et 1000 mcg/kg, a produit des effets similaires: diminution de l'activité motrice, ataxie, bradycardie, dépression respiratoire, salivation et défécation. Aucun décès n'a été rapporté.

De toutes les études publiées sur ces espèces, on peut conclure que le rat semble être très sensible au fentanyl, alors que le chien et la souris en supportent mieux les effets.

<u>Études de tolérance</u>

Rats

Les rats à qui on a donné du fentanyl à 40 mcg/kg aux deux jours pendant 10 jours ont acquis une tolérance en 2 jours. Le degré de tolérance a augmenté jusqu'au dixième jour au moins, puis a persisté pour un minimum de 24 jours après l'administration initiale.

Dans une série d'expériences faites chez le rat sur une période de 15 semaines, et pendant lesquelles on a administré des doses de fentanyl s'étendant de 2,5 à 20 mcg/kg IV, on a trouvé que les propriétés excitatrices sélectives du fentanyl n'étaient sujettes à aucune tolérance détectable.

Chiens

On a étudié l'effet du fentanyl sur des modifications des paramètres cardiovasculaires provoquées par des stimulations électriques chez des chiens anesthésiés. Chez les chiens non traités, la stimulation électrique d'une branche du nerf radial entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle moyenne (PA). Le fentanyl, à la dose de 100 mcg/kg IV, a réduit cette réaction de 85% pour le FC et de 70% pour la PA, 5 minutes après l'injection. Les paramètres cardiovasculaires modifiés sont revenus aux valeurs d'avant le traitement 90 minutes après l'administration du médicament. À un autre groupe de chiens, on a administré du fentanyl, à raison de 100 mcg/kg IV, après leur avoir injecté ce même produit en bolus à des doses progressivement croissantes de 1,5 à 63 mcg/kg à intervalles de 20 minutes. Cette posologie croissante ayant entraîné une tolérance aiguë, on n'a constaté, cinq minutes après l'injection de la dose de 100 mcg/kg IV de fentanyl, qu'un effet minime sur les paramètres cardiovasculaires modifiés: l'élévation de la PA est restée au même niveau tandis que l'augmentation de la FC n'a été que légèrement atténuée. Par ailleurs, 90 minutes après l'injection de la dose de 100 mcg/kg, une intensification des réactions provoquées (FC et PA) s'est produite, signe d'un effet rebond. Cette étude montre que le conditionnement d'un animal pendant trois heures avec le fentanyl entraîne une tolérance à l'effet dépresseur du médicament sur les réactions cardiovasculaires provoquées.

Effets cumulatifs

L'administration multiple de fentanyl à des doses de 40 mcg/kg chez le rat a provoqué des effets analgésiques cumulatifs (méthode du claquement de la queue du rat) après la quatrième administration.

Reproduction et tératologie

Le fentanyl a été administré d'une manière continue à des rates Sprague-Dawley à l'aide de mini-

pompes osmotiques implantées en permanence. Les rates ont ainsi reçu des doses de 10, 100 et 500 mcg/kg/jour pendant deux semaines avant l'accouplement, puis pendant la gestation jusqu'au 21e jour, après quoi on les a sacrifiées. À la dose la plus élevée, 4 rates sur 28 ont succombé 24 heures après l'implantation de la pompe.

Aucun autre effet indésirable dû au fentanyl n'a été signalé. Les rates ont eu des gains de poids équivalents au cours de la gestation et les valeurs des gaz du sang étaient normales. Aucune action nocive sur la reproduction ni aucun effet tératogène n'ont été rapportés.

RÉFÉRENCES

Preclinical

1. Carlsson C, Smith DS, Keyhkhah MM, Englebach I and Harp RH. The effect of high-dose fentanyl on cerebral circulation and metabolism in rats. Anesth 1982; 57:375-380.

2. Daskalopoulos N, Laubie M and Schmitt H. Localization of the central sympatho-inhibitory effect of a narcotic analgesic agent, fentanyl, in cats. Eu J Pharmacol 1975;33:91-97.

3. Gardocki JF, and Yelnosky J. A study of some of the pharmacologic actions of fentanyl citrate. Toxic Appl Pharmacol 1964; 6: 48-62.

4. Freye E. Cardiovascular effects of high dosages of fentanyl, meperidine, and naloxone in dogs. Anesth Analg 1974;53:40-47.

5. Fujigawa M, Stevenson JB and Mazze RI. Reproductive and teratogenic effects of fentanyl in Sprague-Dawley rats (Abstract). Anesth Analg 1986; 65:51-S170.

6. Janssen PAJ, Niemegeers CJE and Dony JGH. The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. Arzneim-Forsch 1963;13:502-507.

7. Liu WS, Bidway AV, Stanley TH, Loeser EA and Bidway V. The cardiovascular effects of diazepam and of diazepam and pancuronium during fentanyl and oxygen anæsthesia. Canad Anæsth Soc J 1976;23:395-403.

8. Liu WS., Bidway AV, Stanley TH and Isern-Amaral J. Cardiovascular dynamics after large doses of fentanyl and fentanyl plus N_2O in dog. Anesth Analg 1976;55:168-172.

9. Petty C and Bageant T. The effect of morphine, meperidine, fentanyl and naloxone on the oxyhemoglobin dissociation curve. J Pharmacol Exp Ther 1974;190:176-179.

10. Wojtczak J and Beresewicz A. Electrophysiological effects of the neuroleptanalgesic drugs on the canine cardiac tissue. Naunym-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1974;286:211-220.

Clinical

1. Allen GD, and Meyer RA. An evaluation of the analgesic activity of meperidine and fentanyl. Anesth Progr 1973; 20:72-75.

2. Chrubasik J, Wüst H, Schulte-Mönting, Thon K, and Zindler M. Relative analgesic potency of epidural fentanyl citrate, alfentanil and morphine in treatment of post-operative pain. Anesthesiology 1988; 68:929-933.

3. Dobkin AB, Pieloch PA, Israel HS and Neville JF. Circulatory and metabolic effects of Innovar-fentanyl-nitrous oxide anesthesia for major abdominal surgery in man. Anesth Analg 1970;49:261-267.

4. Downes JJ, Kemp RA and Lambertsen CJ. The magnitude and duration of respiratory depression due to fentanyl and meperidine in man. J Pharm Exp Ther 1967;158:416-420.

5. Epstein BS, Levy M, Thein MH, and Coakley CS. Evaluation of fentanyl as an adjunct to thiopental-nitrous oxide-oxygen anesthesia for short surgical procedures. Anesth Rev 1975; 2:24-29.

6. Fishburne JI, Omran KF, Hulka RJ, Mercer JP, and Edelman DA. Laparoscopic tubal clip sterilization under local anesthesia. Fertility and Sterility 1974; 25:762-766.

7. Foldes FF: Neuroleptanesthesia for general surgery. Int. Anesth Clin 1973; 11:1-35.

8. Graves CL, Downs NH and Browne AB. Cardiovascular effects of minimal analgesic quantities of Innovar, fentanyl, and droperidol in man. Anesth Analg 1975;54:15-23.

9. Grell FL, Koons RA and Denson JS. Fentanyl in anesthesia: A report of 500 cases. Anesth Analg 1970;49:523-532.

10. Holmes C McK. Supplementation of general anaesthesia with analgesics. Brit J Anæsth 1976; 48:907-913.

11. Jones WM, Samis WD, MacDonald D and Boyes HW. Neuroleptanesthesia for intraocular surgery. Can J Ophthal 1969; 4:163-168.

12. Jones WM, Fee GA, Bell RD, and Boyes HW. Neuroleptanalgesia for stapes surgery. Arch Otolaryng 1968; 88:491-494.

13. McClain DA and Hug CC. Intravenous Fentanyl Kinetics. Clin Pharm Ther 1980; 28-106.

14. McQuay HJ, Moore RA, Paterson MC, and Adams AP. Plasma Fentanyl concentrations and clinical observations during and after operations. Brit J Anesth 1977; 51:543.545.

15. Michiels M, Hendricks R and Heykants J. A Sensitive Radioimmunoassay for Fentanyl Plasma Levels in Dogs and Man. Eur J Clin Pharm 1977; 12:153:158.

16. Mostert JW, Trudnowski RJ, Seniff AM, Moore RH and Case RW. Clinical comparison of fentanyl with meperidine. J Clin Pharmacol 1968; 8:382-391.

17. Mostert JW, Evers JL, Hobika GH, Moore RH, and Murphy GP. Circulatory effects of analgesic and neuroleptic drugs in patients with chronic renal failure undergoing maintenance dialysis. Brit J Anaesth 1970; 42:501-513.

18. Penfield AJ. Laparoscopic sterilization under local anesthesia. J of Repro Med 1974; 12:251.

19. Quintin L, Whalley DG, Wynands JE, Morin JE and Burke J. High-dose Fentanyl Anesthesia with Oxygen for Aorto-coronary Bypass Surgery. Canad Anesth Soc J 1981; 28: 314-320.

20. Ramagnoli A. Duration of action of fentanyl. Anesthesiology, 1973; 39:568-569.

21. Schleimer R, Benjamini E, Eisele J and Henderson A. Pharmacokinetics of Fentanyl as Determined by Radio-Immunoassay. Clin Pharm Ther 1978; 23:188-194.

22. Sloan JB. Innovar as a Preoperative Medication. Sc Med Journ 1975; 68:1407-1409.

23. Smydo J. Delayed Respiratory Depression with Fentanyl. Anesth Prog 1979; 26:47-48.

24. Sokoll MD, Hoyt JL, and Gergis SD. Studies in muscle rigidity, nitrous oxide and narcotic analgesic agents. Anesth Analg 1972; 51:16-20.

25. Stoelting RK, Gibbs RS, Creasser CS and Peterson C. Hemodynamic and ventilatory responses to fentanyl, fentanyl-droperidol, and nitrous oxide in patients with acquired valvular heart disease. Anesthesiology 1975; 42:319-324.

26. Tammisto T, Takki S, and Tiokka P. A comparison of the circulatory effects in man of the analgesics fentanyl, pentazocine and pethidine. Brit J Anæsth 1970; 42:317-324.

27. Tammisto T, Lahdensuu M, and Fock G. Pentazocine as a supplement in anaesthesia, a clinical comparison of penthidine, fentanyl and pentazocine in nitrous oxide-oxygen-relaxant anaesthesia. Ann Chir Gynæcol 1967; 56:319-322.

28. Hospira Healthcare Corporation, Monographie de Produit: Fentanyl Citrate Injection. Contrôle #: 156961. 13 septembre 2012.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ⓃCitrate de fentanyl injection USP
(50 mcg/mL fentanyl sous forme de citrate de fentanyl)

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Citrate de fentanyl injection USP et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Citrate de fentanyl injection USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
Citrate de fentanyl injection USP est indiqué pour les usages suivants :
Lorsqu'injecté dans une veine

- Pour le soulagement de la douleur de courte durée avant, pendant et immédiatement après une anesthésie générale ou régionale.

Lorsqu'injecté dans la colonne vertébrale

- Pour le soulagement de la douleur après une chirurgie, pendant le travail et pendant un accouchement par voie vaginale.

Les effets de ce médicament :
Citrate de fentanyl injection USP va soulager la douleur lorsqu'il est injecté dans une veine avant, pendant et immédiatement après une anesthésie générale ou régionale. Il procure un soulagement de la douleur lorsqu'il est injecté dans la colonne vertébrale.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Citrate de fentanyl injection USP ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques ou de sensibilité à ce médicament ou à d'autres agents du même groupe de médicaments.
- On ne doit pas injecter le fentanyl dans une veine (voie intraveineuse) pendant le travail ou la césarienne avant de couper le cordon ombilical pour prévenir les troubles respiratoires chez le nouveau-né. L'injection près de la moelle épinière (voie épidurale) est cependant permise.
- Citrate de fentanyl injection USP ne doit pas être injecté près de la moelle épinière (voie épidurale) en présence d'un choc, d'un saignement grave, d'une infection systémique ou d'une infection près du point d'injection. Cette utilisation doit être évitée si vous saignez facilement ou si vous prenez un anticoagulant.

L'ingrédient médicinal est :
Fentanyl

Les ingrédients non médicinaux sont :
Chaque mL de solution contient: fentanyl 50 mcg (sous forme de citrate), acide citrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH et eau pour injection.

Les formes posologiques sont :
Citrate de fentanyl injection USP est disponible en ampoules de 2 mL, boîtes de 10.

Citrate de fentanyl injection USP est aussi disponible en fioles à usage unique de 5 mL et 10 mL, boîtes de 10, en fioles à usage unique de 20 mL, boîtes de 5, et en format pharmacie de 50 mL, boîtes de 1.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- **Citrate de fentanyl injection USP doit être administré uniquement par des personnes ayant reçu la formation appropriée et expérimentées avec ce type de médicament.**
- **Un équipement de réanimation complet et un antidote permettant de rapidement contrer les effets du médicament doivent toujours être disponibles.**

AVANT de recevoir Citrate de fentanyl injection USP, parlez à votre médecin si :

- vous envisagez de conduire ou de faire fonctionner une machine lourde après avoir pris le médicament;
- vous êtes une personne âgée;
- vous avez un problème avec n'importe quelle partie de votre corps, comme votre cœur, vos poumons, votre foie ou votre thyroïde;
- vous prenez des médicaments, comme des anticoagulants et/ou des analgésiques;
- vous consommez beaucoup d'alcool;
- vous utilisez des médicaments qui ne vous sont pas donnés par un médecin;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous avez fait une réaction allergique à ce médicament, à tout autre médicament analgésique ou à tout autre anesthésique général;
- vous avez subi une blessure à la tête (par le passé et/ou récemment) ou vous présentez des troubles respiratoires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Votre médecin devrait vous informer des médicaments que vous pourrez prendre et de ceux que vous devez éviter après votre intervention chirurgicale ou votre accouchement.

Mentionnez à votre médecin tous les autres médicaments que vous utilisez avant de prendre Citrate de fentanyl injection USP, y compris certains antidépresseurs comme les inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN).

Les médicaments qui peuvent interagir avec Citrate de fentanyl injection USP comprennent : les antifongiques (kétoconazole, itraconazole), les antiviraux (ritonavir), les somnifères (barbituriques), les tranquillisants, les médicaments contre la douleur (opiacés), les anesthésiques généraux, les autres dépresseurs du système nerveux central, les antidépresseurs (IMAO) et les médicaments pour le traitement de la haute pression sanguine (bêta bloquants). Les autres substances qui peuvent également interagir sont le jus de pamplemousse et l'alcool.

Le jus de pamplemousse et l'alcool peuvent aussi modifier l'effet du Citrate de fentanyl injection USP.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Citrate de fentanyl injection USP ne peut être administré que par un médecin et uniquement dans un établissement doté d'un équipement de réanimation.

<u>Dose habituelle :</u>
La dose qui vous sera administrée par votre médecin dépendra de facteurs comme votre poids, votre état de santé actuel et toute maladie dont vous souffrez actuellement ainsi que du type d'intervention chirurgicale que vous allez subir.

APRÈS CHIRURGIE

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Vous devez obtenir immédiatement un traitement médical d'urgence pour les effets indésirables graves suivants :

- Pression artérielle faible (évanouissement) ou élevée (maux de tête/vertiges)
- Difficultés respiratoires
- Rythme cardiaque rapide ou irrégulier
- Difficultés à uriner

Obtenez une assistance médicale si les effets indésirables graves suivants sont sévères :

- Somnolence
- Démangeaisons
- Nausées et vomissements
- Frissons
- Éruption cutanée
- Maux de tête
- Confusion

Une rigidité musculaire et une enflure du visage ont été signalés dans de rares cas. Téléphonez à votre médecin si vous présentez ces conditions.

D'autres effets secondaires peuvent se produire étant donné que Citrate de fentanyl injection USP est couramment utilisé en association avec des anesthésiques généraux et d'autres médicaments.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effet imprévu pendant la prise de Citrate de fentanyl injection USP.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Pour conserver ce médicament:

- Garder hors de portée des enfants.
- Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière. Protéger du gel. Jeter toute portion inutilisée.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

--

- **En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au: Programme Canada Vigilance
  Santé Canada
  Indice postal 0701E
  Ottawa (Ontario) K1A 0K9

  Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^MC Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document, en plus de la monographie de produit complète, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, Sandoz Canada Inc., au :

1-800-361-3062

ou par demande écrite à :
145, rue Jules-Léger
Boucherville, (Québec), Canada
J4B 7K8

ou par courriel à :
medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été préparé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 29 juillet 2014